Aus der Chirurgischen Klinik
(Ehem. Direktor: Prof. Dr. med. M. Schwaiger)
und der Medizinischen Klinik
(Direktor: Prof. Dr. med. G. A. Martini)
der Universität Marburg/Lahn

Das Krankheitsbild der akuten Pankreatitis und seine Therapie mit dem „Kallikrein-Inhibitor" Trasylol

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Elke Zelder
geb. Goepel

aus Berlin

Marburg 1969

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg

Aus der Chirurgischen Klinik
(Ehem. Direktor: Prof. Dr. med. M. Schwaiger)
und der Medizinischen Klinik
(Direktor: Prof. Dr. med. G. A. Martini)
der Universität Marburg/Lahn

Das Krankheitsbild der akuten Pankreatitis und seine Therapie mit dem „Kallikrein-Inhibitor" Trasylol

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Elke Zelder
geb. Goepel

aus Berlin

Marburg 1969

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am: 10. 11. 1969.
Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät
Dekan: Prof. Dr. rer. nat. P. Karlson
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. G. Strohmeyer
Correferent: Prof. Dr. med. M. Schwaiger

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
1.1	Einführung	1
1.21	Die exokrine Pankreasfunktion	3
1.22	Einteilung und Pathogenese der Pankreatitis	3
1.23	Krankheitsbild der Pankreatitis unter Hinweis auf die Labordiagnostik	7
1.24	Biochemie des Trasylols und seine klinische Wirkung	10
1.25	Klinische Wirkung des Trasylols bei menschlicher Pankreatitis und im Tierexperiment	15
1.26	Therapie der Pankreatitis unter besonderer Berücksichtigung der Trasyloltherapie	18a
2.	HAUPTTEIL	19
2.1	Krankengut und Auswertung	19
2.2	Berechnungen und Formeln	21
2.3	Statistische Ergebnisse	22
2.31	Altersverteilung	22
2.32	Geschlechtsverteilung	23
2.33	Durchschnittliche Dauer des Krankenhausaufenthaltes	24
2.34	Anamnese: Vorangegangene Erkrankungen	25
2.35	Verschiedene Symptome bei Pankreatitis	25
2.36	Normale und pathologische Temperatur- und Urinamylasewerte	27
2.37	Normale und pathologische Kalziumwerte	29
2.38	Normale und pathologische Kaliumwerte	29
2.39	Häufigkeit pathologischer Röntgenbefunde	30

		Seite
2.40	Letalität	31
2.41	Verlauf der Leukozytenwerte	33
	a) bei Begleitpankreatitis	33
	b) bei akuter Pankreatitis	34
	c) bei Pankreascyste und -nekrose	35
2.42	Verlauf der BSG	36
	a) bei Begleitpankreatitis	36
	b) bei akuter und chronisch-rezidivierender Pankreatitis	37
2.43	Therapievergleich	38
3.	SCHLUSS	40
3.1	Diskussion	40
3.2	Zusammenfassung	46
3.3	Literatur	48

1. EINLEITUNG:

1.1 Einführung:

In den meisten Kliniken ist in den letzten Jahren eine Zunahme der akuten Pankreatitis festgestellt worden. Sicherlich spielt die Ernährung dabei eine gewisse Rolle: Zu viel und zu üppiges Essen, verbunden mit Alkoholgenuß, stehen in ursächlichem Zusammenhang mit dem Krankheitsbild der Pankreatitis.
Doch scheint auch die Diagnose "Pankreatitis" umso häufiger gestellt zu werden, je mehr danach gesucht wird. DÖRR (24) bemerkt: "Die reelle Häufigkeit der Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse wächst mit der Sorgfalt der Suche nach ihnen...".
Das Pankreas ist durch seine topographische Lage im Oberbauch der Untersuchung nicht leicht zugänglich. Das allgemeine Interesse wurde erst in den letzten Jahrzehnten auf das Pankreas gelenkt.
In dieser Zeit trat ein strikter Wandel in der Therapie der Pankreatitis ein. Vor 1935 war die Letalität der akuten Pankreatitis sehr hoch. Der Wandel der Therapie von der Operation in jedem Fall zur aktiv-konservativen Behandlung brachte die ersten entscheidenden Fortschritte zur Mortalitätssenkung. Von durchschnittlich 50 % senkte sich die Todesrate auf eine Restmortalität von 28 und 13 %.

Tab. 1: Mortalität der Pankreatitis bei operativer und konservativer Behandlung.

Autor		Mortalität	
		chirurgisch vor 1935 in %	konservativ nach 1935 in %
SCHMIEDEN, V., SEBENING, W.	(70)	51	-
NORDMANN, O.	(60)	50	24
WALZEL, P.	(81)	86	18
DEMEL, R.	(21)	78	26,4
KERSTAN, J.	(49)	63	20,3
PAXTON, J.R., PAYNE, J.H.	(61)	45	27,5
GRIESSMANN, H.	(34)	34	13

Ein weiterer Fortschritt in der Therapie der akuten Pankreatitis wurde dadurch erreicht, daß man die Bedeutung des Schocks bei dieser Erkrankung erkannte. Häufig ist der Schock in der ersten Phase lebensbedrohend. Seine Behandlung mit kreislaufwirksamem Volumenersatz und Elektrolytsubstitution brachte eine weitere entscheidende Mortalitätssenkung.

1953 wurde das Trasylol in die Therapie der Pankreatitis eingeführt. FREY entdeckte 1925 im Harn eine hochmolekulare, blutdrucksenkende Substanz, das Kallikrein. Zwei Jahre später wurde von FREY und KRAUT im Blutplasma ein Stoff gefunden, der sich mit dem Kallikrein zu einem unwirksamen Komplex verbindet und der - etwas inkorrekt - als "Kallikrein-Inhibitor" bezeichnet wurde. Weitere "Inhibitoren" wurden entdeckt. So gelang NORTOP und KUNITZ 1936 die Isolierung eines "Trypsin-Inhibitors" aus Rinderpankreas. In Rinderlunge fand ASTRUP einen Hemmstoff der Fibrinolyse. Mit der Aufklärung der Struktur der gewonnenen "Hemmstoffe" gelang es, die Identität der aus Rinderparotis und Rinderlunge gewonnenen Substanzen zu beweisen. Der "Kallikrein-Hemmstoff" erscheint unter dem handelsüblichen Namen Trasylol.

Ausgehend von der Vorstellung einer unphysiologischen intrapankreatischen Aktivierung des Trypsinogens, wurde das Trasylol als "Trypsin-Hemmkörper" in steigendem Maße therapeutisch eingesetzt. Die Auffassungen über die pathophysiologischen Vorgänge bei Ablauf der akuten Pankreatitis haben sich seitdem entscheidend gewandelt. Man kann sagen, daß die Ätiologie der Pankreatitis im molekularen Bereich noch ungeklärt ist. Dementsprechend konnte bis heute keine Einmütigkeit darüber erzielt werden, ob der "Inhibitortherapie" bei der Behandlung der Pankreatitis eine therapeutische Wirksamkeit zukomme.

Diese unterschiedliche Beurteilung führte dazu, daß ab 1963 in Marburg/Lahn die Patienten der Medizinischen Universitätsklinik bei Pankreatitis vorwiegend ohne, in der Chirurgischen

Universitätsklinik immer mit Trasylol behandelt wurden. - Es schien deshalb zweckmäßig, die in der Chirurgie bzw. der Medizinischen Klinik behandelten Patienten einander als Vergleichskollektive gegenüberzustellen, um evtl. Aussagen über die Wirksamkeit dieses Medikamentes machen zu können.

1.21 Die exokrine Pankreasfunktion (65):

Im exokrinen Pankreassekret finden sich eine Reihe von Fermenten für Eiweiß-, Kohlenhydrat- und Fettverdauung. Die Eiweißverdauung bewirken das

1. Trypsin (Endopeptidasen)
2. Chymotrypsin
3. Carboxypeptidase A und B (Exopeptidasen).

Die inaktive Vorstufe Trypsinogen wird durch die im Dünndarm gebildete Enterokinase zu Trypsin umgewandelt. Kleinste Mengen Trypsin bewirken die Umwandlung weiterer Mengen Trypsinogen in Trypsin. So können kleinste Mengen aktiven Trypsins eine autokatalytische Reaktion hervorrufen. Das entstandene Trypsin aktiviert außerdem Chymotrypsinogen. In Anwesenheit von Galle spaltet Trypsin Eiweiß in Di-, Tri- und Polypeptide. Die Eiweißauftrennung vom Molekülende bebewirken die Carboxypeptidasen A und B als Exopeptidasen.

Die Pankreaslipase spaltet im Dünndarm Fette in Glycerin und Fettsäure bzw. Di- und Monoglyceride und Fettsäure. Die Monoglyceride bewirken eine feine Emulgierung der Fette, so daß eine einmal ingang gekommene Fettverdauung das eigene Fortschreiten begünstigt. Die α-Amylase (Pankreasptyalin) spaltet Glykogen und Stärke bis zur Maltose, welche durch die Maltase, eine β-Glykosidase, in Glukose zerlegt wird.

1.22 Einteilung und Pathogenese der Pankreatitis:

1963 wurde auf dem Internationalen Pankreas-Symposion in Marseille das komplexe Krankheitsbild der Pankreatitis in vier verschiedene Gruppen unterteilt.

1. Akute Pankreatitis
2. Akut-rezidivierende Pankreatitis
3. Chronische Pankreatitis
4. Chronisch-rezidivierende Pankreatitis.

Die akute Pankreatitis ist durch den akuten Beginn, die Schwere und bei Überwindung der Erkrankung eine Restitutio ad integrum charakterisiert. Bei der akut-rezidivierenden Pankreatitis beginnt die Erkrankung ebenfalls plötzlich. Die Patienten haben jedoch schon ein- oder mehrmals eine Pankreatitis durchgemacht. Im Gegensatz zu der chronisch-rezidivierenden Pankreatitis ist bei der akut-rezidivierenden Pankreatitis nach Beseitigung der auslösenden Ursache (z. B. Gallensteine) und nach Abklingen der akuten Erscheinungen ebenfalls eine Restitutio ad integrum zu erwarten. Nur in seltenen Fällen geht eine akut-rezidivierende Pankreatitis in eine chronische Form über (61).

Die chronische und chronisch-rezidivierende Pankreatitis sind nach der Definition (Symposion in Marseille) fortschreitend und nicht rückbildungsfähig. Die chronisch-rezidivierende Pankreatitis verläuft dabei in Schüben.
Trotz verschiedenster Theorien ist die Pathogenese der Pankreatitis nicht sicher geklärt. Es scheint, daß mehrere Faktoren zusammenwirken müssen, um das Krankheitsbild auszulösen. Nach einer Aufstellung von BOCKUS (14) können folgende Faktoren dabei eine Rolle spielen, welche in Tab. 2 zusammengefaßt sind.

Tab. 2: Ätiologische Faktoren bei der akuten Pankreatitis nach BOCKUS (14).

1. Erkrankungen im Bereich der Gallenwege; Leber
2. Hindernis im Ductus pankreaticus
   (Pankreasstein; Papillenstein; Neoplasma; entzündliche Striktur; Spasmen; Oedemoder Entzündung des Sphinkter Oddi)
3. Veränderungen im Bereich des Duodenums
4. Postoperative Pankreatitis

5. Infektionen
   (bakterielle Infektion; Viren: Hepatitis, Mumps, infektiöse Mononucleose; Parasiten: Askariden)
6. Endokrine Faktoren (ACTH, Corticosteroide; Hyperparathyreoidismus)
7. Stoffwechselstörungen
   (Hyperlipämie, Diabetes, Schwangerschaft, Hämochromatose, akute Porphyrie)
8. Allergische Reaktion
9. Chemotoxische Stoffe
   (Methylalkohol, Thiazidmedikation, E 605-Vergiftung)
10. Ernährung
    (Alkohol, Kwashiorkor, Malabsorptionssyndrom, Hypoproteinämie, ulceröse Colitis)
11. Gefäßerkrankungen
    (Arteriosklerose, hypertrophische Gefäßsklerose, proliferative Gefäßerkrankungen)
12. Nervale Schädigungen
    (zentrale hypothalamische Schädigung; periphere abnorme Vagusreizung).

Bei 80 % der Fälle mit akuter Pankreatitis findet man Gallensteine (3, 4, 5, 44). Große Bedeutung kommt dem im Pankreasgang oder Duodenum erhöhten Druck zu. Intermittierender Choledochusverschluß, Schwellung der Papilla Vateri oder funktioneller Papillenspasmus sind die Hauptursachen. Die Theorie, welche allein den Gallereflux in das Pankreas für die Auslösung der Pankreatitis verantwortlich macht, kann heute als widerlegt gelten. Tierexperimentell wurde Gallensaft durch das Pankreas geleitet, ohne daß es zu einer Reaktion kam (32).

Man kann sagen, daß die in der Tab. 2 aufgeführten Faktoren 1 - 4 häufig eine akute Pankreatitis auslösen können. Die in Punkt 5 - 12 aufgeführten Ursachen sind seltener, teilweise Raritäten.

Die Pankreatitis tritt häufig nach einem Diätfehler z. B. nach fettem Essen oder nach einem Alkohol-Excess auf. Zu dem Abflußhindernis (Gallensteine) tritt ein gesteigerter Sekretionsreiz. Beides - Abflußhindernis und gesteigerte Sekretion - führt zu einem Sekretaufstau. Das Sekret wird in das Interstitium gepreßt und wirkt dort als Entzündungsreiz. Ein Speicheloedem tritt auf. Es führt zur Insuffizienz der Zelle, aus der nun die Enzyme austreten können.

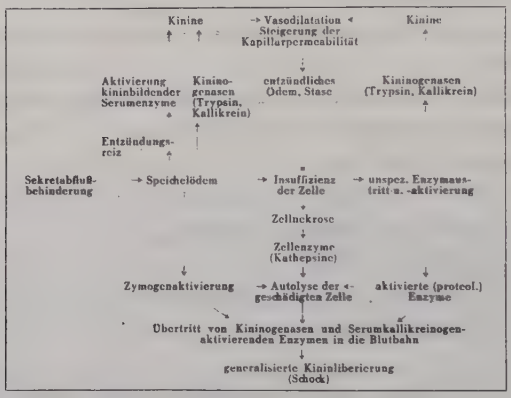

Abb. 1: Angriffspunkte der Hemmung der Kininbildung durch Trasylol (nach TRAUTSCHOLD u. Mit.)

Wie es nun im zellulären oder molekularen Bereich zur Pankreatitis kommt, ist noch nicht einheitlich zu beantworten (s. Abb. 1). Bislang wurde die initiale intrapankreatische Aktivierung des Trypsins, die zur Aktivierung aller übrigen Enzyme führen sollte, als entscheidender Faktor für die Auslösung einer entzündlichen Pankreaserkrankung angesehen. Die jüngsten Untersuchungen haben jedoch gezeigt, daß im nekrotischen Gewebe niemals aktives

Trypsin in nennenswerten Mengen nachzuweisen war.
Für dieses Verschwinden des Trypsinogens ohne Auftreten einer äquivalenten Menge Trypsin gibt es nach HAVERBACK (41) folgende Möglichkeiten:

1. Unspezifischer Abbau des Trypsinogens durch Trypsin
2. Selbstverdauung von aktivem Trypsin
3. Denaturierung von Trypsinogen
4. Bindung des entstandenen aktiven Trypsins an "Trypsin-Inhibitor".

In der letzten Zeit wurde von SCHMIDT, CREUTZFELDT und HABERMANN (69) eine völlig neue Möglichkeit der Entstehung der Pankreatitis erwogen. Sie diskutierten, ob nicht der Phospholipase A - ihre Substrate (Lysolecithin und Lysocephalin) gehören zu den stärksten zytotoxischen Substanzen - eine entscheidende pathogenetische Bedeutung bei der Entstehung der akuten Pankreatitis zukomme.

1.23 Krankheitsbild der Pankreatitis unter Hinweis auf die Labordiagnostik:

Die Diagnostik der akuten Pankreatitis stützt sich auf Anamnese, klinische Erscheinungen, Röntgenuntersuchungen und Laborbefunde.

In der Anamnese finden wir häufig einen Hinweis auf Gallenerkrankungen. Ferner ist charakteristisch, daß die Krankheit plötzlich aus völligem Wohlbefinden auftritt, häufig nach einem Diätfehler.

Tab. 3: gibt eine Aufstellung der Hauptsymptome bei leichter, mittelschwerer und schwerer Pankreatitis (nach FORELL).

	leichte Pankreatitis	mittelschwere P.	schwere P.
Klinisch	Oberbauchschmerz Druckschmerz Temp. subfebril	starker Oberbauchschmerz mit Ausstrahlung Druckschmerz Meteorismus Temp. um 38° C	stärkste O.B.-Schmerzen, Peritonismus Meteorismus Erbrechen Darmparesen Pleuraerguß Temp. 38 - 39° C
Kreislauf	o. B.	Gesichtsröte	Schock
Labor	Leuko um 10 000 Urindiastase erhöht	10 - 20 000 Urindiast. erh. evtl. leichte Hyperglykämie	über 20 000 Urindiast. erh. evtl. Hyperglykämie evtl. Hypokalzämie und Hypokaliämie Kreatinin erhöht

Hauptsymptom der akuten Pankreatitis ist der Schmerz, meist plötzlich einsetzend und überaus heftig. Er kann sich excessiv steigern und ist mit dem Schmerz bei Magenperforation und Coronarinfarkt vergleichbar. Er ist vorwiegend links im Oberbauch lokalisiert, kann aber auch diffusen Charakter haben. Bei gleichzeitiger Gallenblasenbeteiligung erscheint er rechts, ist häufig gürtelförmig und kann in den Rücken und in beide Schultern ausstrahlen. Bald setzt häufiges Erbrechen in kleinen Mengen ein. Es entwickelt sich das Bild eines Kreislaufkollapses. Der Blutdruck fällt ab, der Puls ist anfangs langsam, später klein und beschleunigt. Die Temperatur steigt bis auf mittelhohe Werte an. Nur in wenigen Fällen findet man ein akutes Abdomen. Meist sind die Bauchdecken nur wenig gespannt. Das Abdomen ist meteoristisch aufgetrieben. Darmgeräusche sind spärlich. In einigen Fällen entwickeln sich subileusartige Bilder. Die Darmparesen lösen sich jedoch nach einigen Tagen

wieder, und es können Durchfälle mit wässrigen Stühlen auftreten. Häufig zeigen die Kranken ein stark gerötetes Gesicht. In einigen Fällen kann man - wegen der bei Pankreatitis bestehenden Blutungsneigung - Blut im Stuhl nachweisen. Differentialdiagnostisch müssen alle entzündlichen Erkrankungen im Oberbauch, Magenperforation, Ileus, Mesenterialgefäßverschluß und Coronarinfarkt ausgeschlossen werden.

Bei der Röntgendiagnose kann eine Gallenblasenaffektion aufgedeckt werden, die ursächlich mit der Pankreatitis in Zusammenhang steht. Die Magen-Darm-Passage ergibt oft wichtige Hinweise.

1. Verzögerte Entleerung des Kontrastbreies.
2. Magenatonie mit Luftblasen am Fornix, Hemmung der Motorik und gestörte Peristaltik.
3. Ausgeweitete duodenale C-Schlinge.
4. Pelotteneffekt an der Papilla Vateri.
5. Gasblähung in der linken Colonflexur (44, 64, 76).

Blutchemisch ist nicht selten der Rest-N erhöht. In vielen Fällen liegt eine leichte Hypokalzämie und Hypokaliämie vor. Bei einigen Patienten kommt es zur Erhöhung der Blutglukose, verbunden mit Glykosurie. Die Leukozyten sind zwischen 10 000 und 30 000 erhöht, und auch die BSG steigt auf mittlere Werte an.
Als wichtiger diagnostischer Hinweis wird der Nachweis der Fermententgleisung gesehen. Nachweis von Pankreasfermenten in Ascites und Pleuraflüssigkeit sichern die Diagnose "Pankreatitis".

Entgegen der alten Auffassung, die Ausscheidung der drei hauptsächlichen Enzyme Diastase, Lipase und Trypsin ins Serum und in den Harn verlaufe parallel, haben systematische Untersuchungen von GOEBELL u. Mit. (33) gezeigt, daß die

Amylasekonzentrationen im Serum wieder normalisiert waren, während die fortlaufend kontrollierte Lipase im Serum noch erhöht war. Die Urinamylase war dann auch noch meist erhöht.

Die Urindiastasebestimmungen müssen möglichst frühzeitig erfolgen. Die erhöhten Fermentwerte sind sehr flüchtig. Die Messungen sollten auch mehrmals wiederholt werden. Aus diesem Grunde empfiehlt es sich, die Urindiastase aus dem 24-Stunden-Sammelurin zu bestimmen.

Neuerdings geben INNERFIELD und MÜLLER (46, 56) an, daß der Antithrombin-III-Spiegel im Blut nicht nur im Beginn der Erkrankung, sondern während des ganzen Verlaufes erhöht sein soll. Mit der Bestimmung des Antithrombin III im Blut hätte man ein wichtiges Hilfsmittel zur Diagnostik der Pankreatitis. Über die Ursache der Antithrombin III-Erhöhung ist nichts Sicheres bekannt.

1.24 Biochemie des Trasylols und seine klinische Wirkung:

Die Therapie mit "Antimetaboliten" und "Enzyminhibitoren" hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Ein solches Präparat stellt das Trasylol dar. Es handelt sich um einen sog. Kallikreinhemmer, der in pathologisch gesteigerte proteolytische Prozesse regulierend einzugreifen vermag. Der "Kallikrein-Trypsin-Hemmstoff" ist ein basisches Polypeptid, das aus 58 Aminosäuren zusammengesetzt ist, deren Sequenz 1965 von ANDERER (2) aufgeklärt wurde. Das Hemmspektrum des polyvalenten Inhibitors erstreckt sich auf Trypsin, Chymotrypsin, die verschiedenen Arten von Kallikrein und Plasmin. Bei der Reaktion des Inhibitors mit Trypsin wird die esterolytische, proteolytische und kininlibrierende Aktivität gleichermaßen gehemmt.

Die Kinine wurden als blutdrucksenkende Substanz 1925 von FREY im Harn entdeckt. Die Freisetzung der pharmakologisch wirksamen Kinine aus Kininogen führt zum Blutdruckabfall (32).

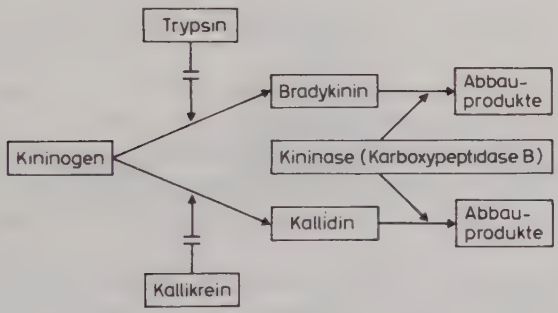

Abb. 2:

Abb. 2 zeigt die Möglichkeit der Kininbildung aus der inaktiven Vorstufe, dem Kininogen. Unter Einwirkung von Trypsin entsteht Bradykinin. Unter Einwirkung von Kallikrein entsteht Kallidin. Schließlich erstreckt sich das Hemmspektrum von Trasylol noch auf die Gerinnungs- und Fibrinolysesysteme. Ihre Beziehungen zum Kininsystem sind im BACK'schen Schema (Abb. 3) dargestellt, wobei die Aktivitätssteigerung eines der als Eckpunkte dargestellten Enzymsysteme zur Aktivierung des anderen führen muß.

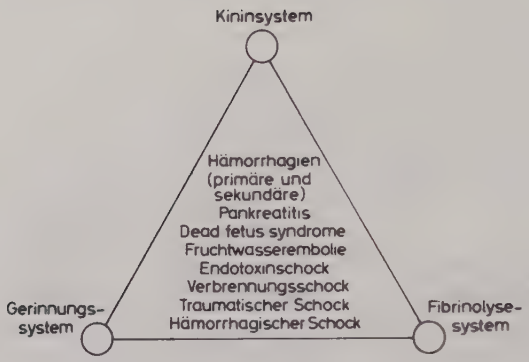

Abb. 3:

Bei der Pankreatitistherapie ist die Hemmung der Gerinnungs- und Fibrinolysesysteme nicht so wesentlich. Sie werden im Rahmen dieser Arbeit vernachlässigt. Ausgehend von der Vorstellung, bei der akuten Pankreatitis käme es zu einer unphysiologischen Aktivierung des Trypsinogens und damit zu einer Selbstverdauung der Drüse, wurde 1953 erstmalig Trasylol verabreicht. Der Begriff der tryptisch autodigestiven Pankreatitis kennzeichnete diese pathophysiologische Vorstellung. Durch Trypsin erfolgte dann die Aktivierung der anderen Proenzyme des Pankreas.

HAVERBACK (41) konnte jedoch selbst nach Zusatz von Kalziumionen keine Spontanaktivierung des Trypsinogens durch Trypsinzusatz erhalten und übte Kritik an der niemals experimentell bewiesenen Theorie der tryptisch autodigestiven Pankreatitis. Nach heutigen Erkenntnissen sieht

man den Angriffspunkt einer Trasylolwirkung in der Hemmung der durch die Entzündungsvorgänge unspezifisch aktivierten Kininogenasen. Eine Hemmung von Trypsin oder von Pankreas-Kallikrein im Gewebe ist experimentell nicht nachweisbar. In vitro hemmt es Trypsin.

Gemäß der Verteilung des Kininsystems zum Teil in den Drüsen, zum Teil im Gefäßsystem, läßt sich eine
1. lokale,
2. generalisierte Kininbildung erwarten, wobei die lokale Bildung von Kinin die des Gefäßsystems aktivieren kann.
Die Bildung von Kinin aus Kininogen ist in fast allen eiweißhaltigen Körperflüssigkeiten möglich; so auch im Interstitium. Die pharmakologischen Wirkungen der Kinine sind folgende:
1. Erregung der glatten Muskulatur, Erweiterung der peripheren Gefäße, evtl. verbunden mit Blutdruckabfall.
2. Erhöhung der Gefäßpermeabilität.
3. Schmerzerzeugung.

Wird z. B. bei Entzündungen, Gewebsverletzungen mechanischer oder thermischer Art, bei Ischämie oder anderen Zellschädigungen Serum-Kallikrein freigesetzt, so kommt es durch die Erhöhung der Gefäßpermeabilität zum Oedem, aufgrund der Gefäßerweiterung zum Blutdruckabfall und Schock. Die gewebsständigen Kinine können unterstützend in den Prozess eingreifen.

Die Ansatzpunkte des Trasylols gehen aus der Abb. 4 hervor. Trasylol hemmt die Umwandlung von Kininogen zu Kinin. Es hat drei Ansatzpunkte: 1. im Gewebe, 2. im Interstitium, 3. im Serum.

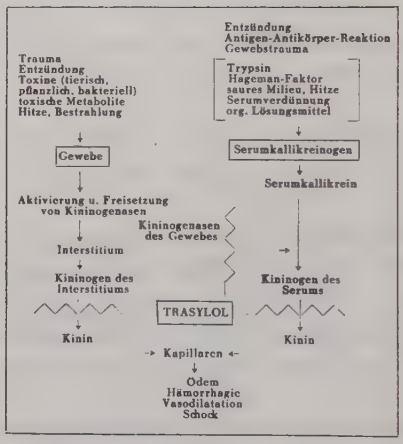

Abb. 4:

Die Untersuchungen über Verteilung und Ausscheidung des Trasylols im Organismus dienten als Grundlagenforschung eines rationellen Dosierungsschemas. Nach einer i. v. Injektion von Trasylol erfolgt nach 30 - 40 Minuten ein steiler Abfall seiner Plasmakonzentration (47). Dieser initiale Abfall ist dadurch bedingt, daß das Trasylol aus der Blutbahn austritt und sich im gesamten Organismus verteilt. Das Verteilungsgleichgewicht ist nach 40 - 60 Min. erreicht. Der weitere Konzentrationsabfall ist allein auf die Ausscheidung zurückzuführen. Die Halbwertszeit des Trasylols beträgt 150 Minuten. In dieser Zeit sinkt also die nach Abschluß der Verteilung vorhandene Serumkonzentration auf die Hälfte. Trasylol gehört damit zu den schnell eliminierbaren Stoffen. Es ist

daher sinnvoll, durch Dauertropfinfusion für laufenden Nachschub zu sorgen.

Trasylol verteilt sich vorwiegend extrazellulär. Es dringt praktisch nicht in die Zelle ein und passiert auch nicht die Blut-Liquor-Schranke. Eine starke Anreicherung des "Inhibitors" findet man in den Nieren, die das Ausscheidungsorgan für Trasylol darstellen. Man vermutet, daß der Inhibitor hier metabolisiert wird oder in inaktiver Form in den Harn ausgeschieden wird.

1.25 Klinische Wirkung des Trasylols bei menschlicher Pankreatitis und im Tierexperiment:

Nachdem das Trasylol 1953 in die klinische Therapie eingeführt wurde, schien es so, als sei damit d a s Mittel zur Behandlung der Pankreatitis gefunden. In den folgenden Jahren wurden Statistiken veröffentlicht, in denen die Mortalitätssenkung bei mit Trasylol behandelter Pankreatitis auffiel. Es waren dabei Mortalitätssenkungen bis ca. 25 % und mehr zu verzeichnen (I. Teil von Tab. 4).

Folgende kritische Überlegungen sind jedoch anzustellen.
1. Das Patientengut ist relativ klein
2. Nach Einführung der Trasyloltherapie wurden nur wenige Fälle ohne Trasylol behandelt. Die Vergleichskollektive stammen also aus früheren Jahren. Zu diesem Zeitpunkt war die Schocktherapie noch nicht so entwickelt wie heute. Die höhere Letalität der ohne Trasylol behandelten Fälle geht also auch auf die in früheren Jahren unterschiedliche Therapie zurück.

Ab 1964 fiel die Statistik nicht mehr so positiv für Trasylol aus (II. Teil von Tab. 4). Entweder war nur eine geringe Mortalitätssenkung bei Trasylol zu verzeichnen (SARLES 1 %; BUMM u. DRESSLER 1 %), oder die Mortalität der mit Trasylol behandelten Fälle lag sogar höher als die ohne Trasylol behandelten

Fälle (39, 77). MAURER (53) findet die Mortalität bei mit und ohne Trasylol behandelten Patienten gleich. Ebenso kann EDLUND (III. Europäisches Pankreassymposium, Prag, 1968) bei mit und ohne Trasylol behandelten Pankreatitispatienten keinen Unterschied feststellen.

Tab. 4: Trasyloltherapie bei akuter Pankreatitis.

Autor	ohne Trasylol		mit Trasylol	
	Fälle	Mortalität %	Fälle	Mortalität %
I. Teil				
KERSTAN, 1960 (49)	58	31	20	15
GODT, 1962 (32)	12	33	33	12
LUND, 1964 (51)	43	42	26	8
BUMM, 1964 (16)	45	11	49	6
II. Teil				
SARLES, 1964 (66)	31	29	30	28 Blindvers.
MAURER, 1964 (53)	95	3,2	103	3,9
BUMM DRESSLER, 1965 (17)	59	10	65	9,0
SKYRING, 1965 (77)	12	23	11	33 Blindvers.
HANSEN, DRUBE, 1966 (39)	59	6,8	69	11,6 Blindvers

Zwei große Arbeitsgruppen von der New York Academy of Science haben Doppelblindversuche mit und ohne Trasylol bei akuter Pankreatitis durchgeführt. Nach BACHRACH (7) besitzt Trasylol eine statistisch signifikant bessere Wirkung als die Placebos. NODINE u. Mit. (59) haben festgestellt, daß hohe Trasyloldosen über 100 000 KIE. einen statistisch signifikant besseren Effekt haben als kleinere Dosen.

Die experimentellen Untersuchungen über die therapeutische Wirksamkeit des Trasylols wurden vornehmlich an Ratten und Hunden durchgeführt. Die wesentlichsten zum Nachweis einer Trasylolwirkung bei experimentellen Pankreatitis herangezogenen Kriterien sind: 1. erhöhte Überlebensrate, 2. verminderte Oedembildung und 3. geringere destruktive, histologisch nachweisbare Veränderungen im Pankreas im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollgruppen. BECK u. Mit. (8), CREUTZFELDT u. Mit. (20), SCHUTT u. Mit. (74) konnten in ihren tierexperimentellen Untersuchungen keine signifikante therapeutische Wirkung des Trasylols feststellen. Dem gegenüber stehen die Befunde von GRÖZINGER (36). Er erzeugte bei Hunden und Katzen eine Pankreatitis durch Lipofundin- und Lipidinjektionen in den Pankreasgang. In den Therapieversuchen wurden verschieden hohe Dosen von Trasylol verabreicht. Dabei zeigte sich, daß sowohl die Dosishöhe als auch der Zeitpunkt des Einsetzens der Therapie von wesentlicher Bedeutung für den Behandlungserfolg ist. Dosen von weniger als 1000 KIE./kg Kgew./24 h waren fast wirkungslos. Andererseits wurde nachgewiesen, daß eine prophylaktische Behandlung mit Trasylol kurz vor bzw. bei Erzeugung der Pankreatitis die Überlebensrate der Tiere erhöhte (6, 40, 48). Eine Beeinflussung der sogenannten Enzymentgleisung unter Trasylol war jedoch nicht festzustellen (36, 39).

Tab. 5 gibt eine Übersicht über die Wirkungsweise des Trasylols bei Tierversuchen, wie sie in der Literatur angegeben sind. Über eine positive Trasylolwirkung bei Behandlung der experimentellen Pankreatitis wurde von FORELL (29), GÜLZOW (37), von SMITH (79), NABSETH (57), McHARDY (40), ARTZ (6), GRÖZINGER (36) u. KELLY (48) berichtet. HEINKEL (42), GÜLZOW (37) und BERGENTZ (13) konnten keine therapeutische Wirkung des Trasylols feststellen.

Die klinische Wirkung des Trasylols bei der menschlichen Pankreatitis statistisch zu erfassen, ist schwierig, da der klinisch nicht eindeutig festzulegende Schweregrad der Erkrankung den wesentlichsten Faktor für abweichende Untersuchungsergebnisse darstellt. Neben den schwankenden Angaben über eine Verminderung der Letalität durch Trasylol werden die Abschwächung des Schmerzes (42, 43, 53) nach Trasylolgabe und die Verbesserung der schockartigen Kreislaufsituation (42) häufig erwähnt. Auf die Fermententgleisung habe das Trasylol keinen Einfluß (36, 39, 42, 43).

Tab. 5: Tierversuche zur Trasylolwirkung.
Experimentelle akute Pankreatitis.

Tiere		Applikation	Wirkung
I. Ratten			
HEINKEL et al., 1959	(43)	i.v.	-
SCHEGA et al., 1960	(68)	intraductal	+
FORELL, 1961	(29)	i.v.	+
GÜLZOW et al., 1961	(37)	i.v.	-
CREUTZFELDT et al., 1963 1965	(19, 20)	i.v., intraductal	-
BERGENTZ et al., 1964	(13)	intraperitoneal	-
SCHUTT et al., 1965	(74)	i.v.	-
II. Hunde			
SMITH et al., 1963	(79)	i.v.	+
NABSETH et al., 1963	(57)	i.v., intraductal	+
McHARDY, 1963	(40)	i.v.	+
ARTZ et al., 1963	(6)	i.v.	+
GRÖZINGER et al., 1964	(36)	i.v.	+
HEINKEL, 1964	(42)	i.v.	+
KELLY et al., 1964	(48)	i.v.	+
SCHUTT et al., 1965	(74)	i.v.	-

1.26 Therapie der akuten Pankreatitis unter besonderer Berücksichtigung der Trasyloltherapie:

Bei der Therapie muß zwischen der akuten Erstphase, der Therapie chirurgischer Komplikationen und der Behandlung chronisch-rezidivierender Pankreatitiden unterschieden werden. Folgende 6 Behandlungspunkte sind zu berücksichtigen:

1. Schmerzbekämpfung.
2. Sekretionseinschränkung.
3. Absolute Nahrungskarenz und parenterale Ernährung, evtl. Magensonde.
4. Infektionsprophylaxe.
5. Schocktherapie.
6. Hemmung der Kininfreisetzung und Hemmung der Proteolyse.

Zur Schmerzbekämpfung sind stark wirkende Analgetika, wie Dolantin und Pyramidon, angezeigt. Morphinderivate führen zu Spasmen des Sphinkter Odi und sind streng kontraindiziert. Atropin hemmt die Enzymsekretion des Pankreas. Absolute Nahrungskarenz bei parenteraler Ernährung stellen das Pankreas ebenfalls weitgehend ruhig. Bei Brechreiz wird eine Magensonde gelegt. Antibiotika konnten tierexperimentell die Mortalität bei Pankreatitis signifikant senken (62). Während die Pankreatitis primär abakteriell verläuft, können Antibiotika eine Superinfektion des entzündeten Gewebes abfangen. Der Schock bei der akuten Pankreatitis wird durch kininbedingte Gefäßinsuffizienz bei gleichzeitiger Hypovolaemie ausgelöst. Kreislaufwirksamer Volumenersatz (Humanalbumin, Blut oder Plasmaexpander) in Verbindung mit Elektrolytsubstitution und Blockierung des Kininsystems durch Trasylol sind die beiden Angriffspunkte zu seiner Behandlung.

Voraussetzung für eine wirksame Behandlung mit Kallikreinhemmstoff ist eine
1. möglichst frühzeitige Behandlung,
2. eine ausreichend hohe Dosierung.

Die Verabfolgung von Trasylol sollte möglichst schon in der Oedemphase, klinisch bei gestellter Diagnose, erfolgen. Initial sollten 100 000 E. i.v. injiziert werden und weitere 200 000 bis 300 000 E. im Dauertropf nachlaufen. Diese Dosis liegt bedeutend höher als in früheren Jahren. Dosierungen mit 25 000 E. als Einzeldosis sind nicht ausreichend, da man ja das Kallikrein-Inhibitor-Gleichgewicht zugunsten des Inhibitors verschieben möchte. Da Trasylol fast keine Nebenwirkungen hat - in unserem Krankengut beobachteten wir eine Trasylol-Allergie - war die Erhöhung der Dosis auch ohne Weiteres möglich.

2. HAUPTTEIL:

2.1 Krankengut und Auswertung:

Wir stellten 219 Patienten der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg/Lahn, die vom 1. 1. 1960 bis 1. 9. 1967 zur Behandlung kamen und die alle Trasylol erhielten, 75 ohne Trasylol behandelten Patienten der Medizinischen Universitätsklinik Marburg/Lahn in der Zeit vom 1. 1. 1963 bis 1. 9. 1967 gegenüber.

Tab. 6:

	Fälle der Chirurg. Klinik Marburg/L. von 1960 - 1967	Fälle der Medizin. Klinik Marburg/L. von 1963 - 1967
	mit Trasylol	ohne Trasylol
Gesamt	219	75
Begleit	125	29
postop.	25	0
akute P.	45	23
chron. P.	4	15
Cyste	9	2
Nekrose	11	6

Um vergleichbare Kollektive zu haben, ordneten wir die Fälle in 6 verschiedene Gruppen ein, die nicht so sehr die Schwere als die Entstehungsursache und Verlauf des Krankheitsbildes berücksichtigten. Abweichend von der internationalen Nomenklatur wählten wir folgende Einteilung:

1. Begleitpankreatitis. Der ursächliche Zusammenhang von Erkrankungen der Gallenblase bzw. Gallenwege und des Pankreas wurde in Kap. 1.22 erwähnt.

2. Postoperative Pankreatitis. In fast allen Fällen trat sie nach einem Eingriff in der Gallenblasengegend auf (Cholecystektomie, Choledochotomie, Choledocho-Duodenostomie). In zwei Fällen wurde eine postoperative Pankreatitis nach 2/3-Resektion des Magens nach Billroth II wegen Ulcus ventriculi, einmal nach Mammaamputation beobachtet.
3. Akute Pankreatitis. In diese Gruppe ordneten wir die Fälle ein, die 1. plötzlich mit typischen Symptomen erkrankten und 2. keine Veränderungen der Gallenblase bzw. der Gallenwege aufwiesen.
4. Chronisch-rezidivierende Pankreatitis[+)]. Anamnestisch wurden pankreatitische Schübe, häufig auch ein Gallenblasenleiden angegeben. Die klinische Symptomatik spricht für Pankreatitis bei schwach positiven Laborbefunden. Ausgespart wurde die chronische Verdauungsinsuffizienz.
5. Pankreascyste. Hier konnten Cysten bzw. Pseudocysten nachgewiesen werden. Vier Fälle der Chirurgie wurden durch Drainage oder totale Ausschälung der Cyste mitsamt der Cystenwand operativ unter Trasylolschutz versorgt.
6. Akute Pankreasnekrose. In kürzester Zeit kam es bei allen 17 Fällen zur Teilnekrose oder völligen Zerstörung der Drüse. Die Letalität dieser Gruppe ist hoch. Von 11 mit Trasylol behandelten Patienten starben 8. Ohne Trasylol behandelt, starben von 6 Patienten alle 6.

Folgende Kriterien wurden bei der Auswertung berücksichtigt:
1. Anamnese: Krankheitsbeginn, Vorkrankheiten (Pankreas, Galle, Diabetes).
2. Klinische Symptomatik: Schmerz, Abwehrspannung (Resistenz), Kreislauf, Erbrechen, Peritonitis (Abscess, Phlegmone), Temperatur.

- -

[+)] Nach der neuen Nomenklatur akut-rezidivierende Pankreatitis

3. Diagnostik: Amylase, Elektrolyte, Glukose, Kreatinin, Röntgen (Galle, Magen-Darm-Passage).
4. Verlaufskontrolle: Leukozyten, BSG.
5. Therapie: Infusionen, Elektrolyte, Atropin, Steroide, Antibiotika, Trasylol.

Bei unseren ausgewerteten Fällen scheint uns die Diagnose "Pankreatitis" durch Berücksichtigung der Punkte 1. bis einschließlich 4. hinreichend gesichert. Bei einem großen Teil der Fälle war es außerdem möglich, die Diagnose "Pankreatitis" intraoperativ oder durch Obduktion zu verifizieren.

2.2 Berechnungen und Formeln (31):

Die Größe der Streuungen der Leukozytenwerte und der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und die Genauigkeit der Mittelwerte berechneten wir nach den Gesetzen der sog. Normalverteilung nach GAUSS-LAPLACE.

(1) $$\sigma = \pm \sqrt{\frac{\sum x^2}{n-1}}$$

wobei = Standardabweichung ist,
x = die Abweichung des Einzelwertes vom Mittelwert,
n = Anzahl der Bestimmungen

Die Standardabweichung des Mittelwertes M aus n Messungen ist:

(2) $$\sigma_M = \pm \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

Die Signifikanz des Unterschiedes zweier Mittelwerte wurde mit dem t-Test geprüft.

(3) $$D = M - M'$$

(4) $$\sigma_D = \pm \sqrt{\sigma_M^2 + \sigma_{M'}^2}$$

(5) $$t = \frac{D}{\sigma_D}$$

Zur Prüfgröße t sind in Abhängigkeit zum Freiheitsgrad m = n + n - 2 die Wahrscheinlichkeiten P tabelliert, die ein Maß sind für die Signifikanz der Unterschiede. Die übliche Grenze in der Medizin ist P = 0,05. Das entspricht einem signifikanten Unterschied.

2.3 Statistische Ergebnisse:

2.31 Die Altersverteilung bei verschiedenen Pankreatitisformen:

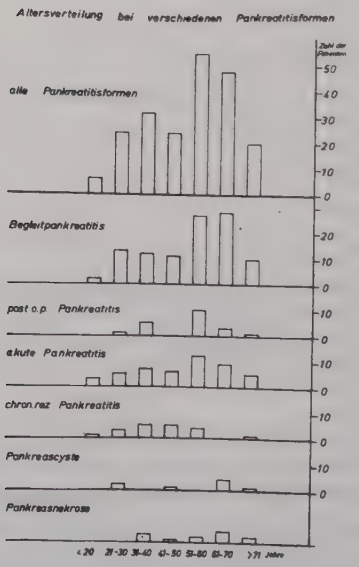

Abb. 5:

Ein deutlicher Altersgipfel bei allen Pankreatitisformen lag zwischen dem 51. und 70. Lebensjahr. Wir konnten ihn sowohl bei der Begleitpankreatitis, der postoperativen Pankreatitis, als auch bei der akuten Pankreatitis feststellen. Bei der chronisch-rezidivierenden Pankreatitis[+)] waren die meisten Patienten zwischen 31 und 50 Jahre alt. Diese Pankreatitisform kam also vorwiegend bei jüngeren Patienten vor. Bei der Pankreascyste und -nekrose verschob sich der Altersgipfel wieder ins 6. Jahrzehnt.

2.32 Geschlechtsverteilung bei verschiedenen Pankreatitisformen:

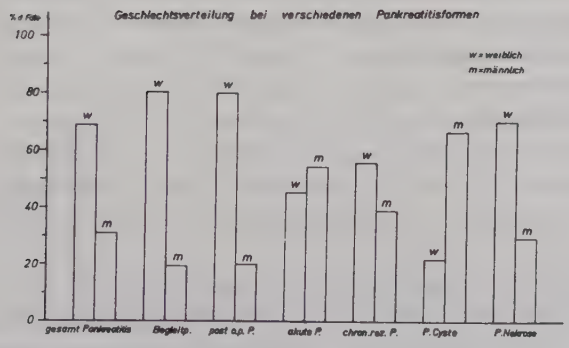

Abb. 6:

Mehr als doppelt so viele Pankreatitispatienten waren Frauen (69 % Frauen : 31 % Männer). Aufgeteilt auf die 6 verschiedenen Gruppen ergab sich Folgendes: Sowohl bei der Begleit- als auch bei der postoperativen Pankreatitis war das Verhältnis von

Männern zu Frauen wie 1 : 4. Bei der akuten Pankreatitis und der Pankreascyste überwogen die männlichen Patienten. Ob ein erhöhter Alkoholgenuß ätiologisch eine Rolle spielte, mußte offen bleiben, da keine ausreichenden anamnestischen Daten vorhanden waren. Bei der chronisch-rezidivierenden Pankreatitis[+)] (63 % weiblich, 34 % männlich) und der Pankreasnekrose (71 % weiblich, 29 % männlich) konnten wir wieder ein Überwiegen der Frauen verzeichnen.

2.33 Durchschnittliche Dauer des Krankenhausaufenthaltes:

Tab. 7: = Zahl der Wochen / Zahl der Patienten

	Chirurg. Klin. Wochen	Mediz. Klin. Wochen
Begleitpankreatitis	3,9	3,8
postoperative Pankreatitis	4,3	
akute Pankreatitis	3,0	4,0
chronisch-rezidivierende P.[+)]	3,2	4,6
Pankreascyste	4,5	4,5
Pankreasnekrose	4,5	(1,1)

Tab. 7 stellt die durchschnittliche Behandlungsdauer (Zahl der Wochen : Patientenzahl) der aus der Chirurgischen bzw. Medizinischen Klinik stammenden Patienten einander gegenüber. Übereinstimmende Ergebnisse wurden bei der Begleitpankreatitis und der Pankreascyste erzielt. Die durchschnittliche Behandlungsdauer bei der akuten Pankreatitis lag in der Medizinischen Klinik um eine Woche, bei der chronisch-rezidivierenden Pankreatitis[+)] um 1,4 Wochen höher. Nicht miteinander verglichen werden können die Ergebnisse der Pankreasnekrose, da in der Medizinischen Klinik alle 6 Patienten in kürzester Zeit verstarben.

2.34 Anamnese: Vorangegangene Erkrankungen:

ab. 8: Häufigkeit verschiedener Vorerkrankungen bei Pankreatitis aus der Anamnese.

rkrankungen:	Begleitp. (103)	postop.P. (20)	akute P. (47)	chron-rez.P.+) (19)	P.-Cyste (8)	P.-Nekr. (12)	Gesamt (209)
alle	73	13	5	7	4	2	104
ankreas	11	1	11	7	5	1	36
agen-Darm	3	2	7	2	-	2	16
iabetes	5	1	1	1	1	3	12
ieren	2	1	2	1	-	-	6

Tab. 8 gibt uns die Häufigkeit verschiedener Vorerkrankungen aus der Anamnese von 209 Pankreatitispatienten an. Erwartungsgemäß fanden wir bei der Begleitpankreatitis und der postoperativen Pankreatitis häufig Gallenblasen- bzw. Gallenwegsaffektionen. Bei 36 Patienten handelte es sich bei der jetzigen Erkrankung um ein Pankreatitisrezidiv. 16 Patienten wiesen Magen- und Darmstörungen, 12 einen Diabetes mellitus und 6 Nierenerkrankungen in der Anamnese auf.

2.35 Häufigkeit verschiedener Symptome bei Pankreatitis:

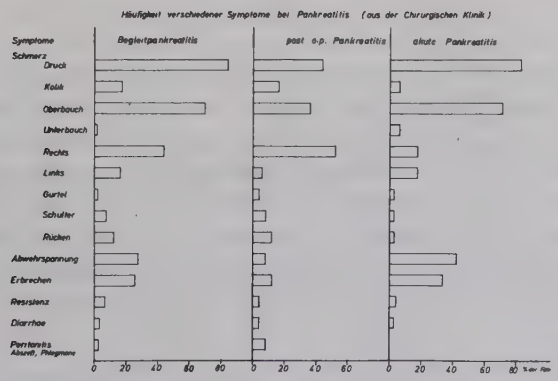

Abb. 7

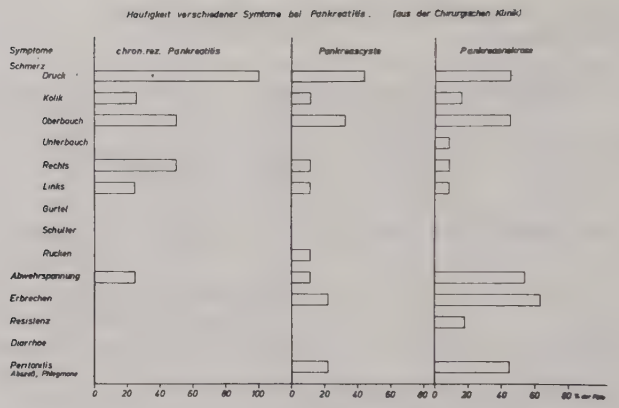
Häufigkeit verschiedener Symtome bei Pankreatitis. (aus der Chirurgischen Klinik)
Symptome
Schmerz
Druck
Kolik
Oberbauch
Unterbauch
Rechts
Links
Gürtel
Schulter
Rücken
Abwehrspannung
Erbrechen
Resistenz
Diarrhoe
Peritonitis
chron. rez. Pankreatitis
Pankreascyste
Pankreasnekrose
0 20 40 60 80 100
0 20 40 60 80
0 20 40 60 80 % der Fälle

Abb. 8:

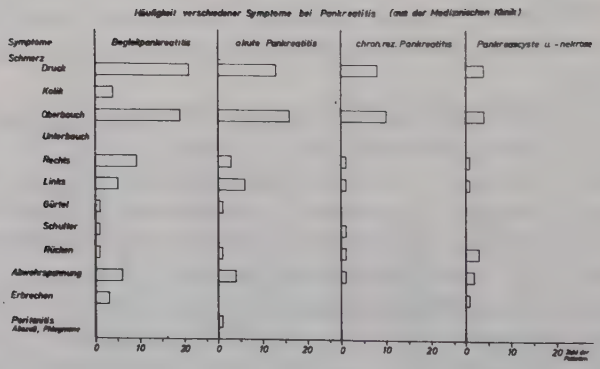
Häufigkeit verschiedener Symptome bei Pankreatitis (aus der Medizinischen Klinik)
Symptome
Schmerz
Druck
Kolik
Oberbauch
Unterbauch
Rechts
Links
Gürtel
Schulter
Rücken
Abwehrspannung
Erbrechen
Peritonitis
Begleitpankreatitis
akute Pankreatitis
chron. rez. Pankreatitis
Pankreascyste u. -nekrose
0 10 20
0 10 20
0 10 20
0 10 20
20 Zahl der Patienten

Abb. 9:

Die Häufigkeit der verschiedenen Symptome wurde bei den aus der Chirurgie stammenden Fällen in Prozent angegeben; wegen der kleinen Fallzahl bei den aus der Medizinischen Klinik stammenden Fällen jedoch in absoluten Zahlen.

Hauptsymptom bei allen Pankreatitisformen war der Schmerz. Bei der Begleitpankreatitis handelte es sich meist um rechts im Oberbauch lokalisierten Druckschmerz. Bei der akuten Pankreatitis, der Pankreascyste und -nekrose war der Schmerz ebenso häufig rechts wie links angegeben. Ausstrahlungen in den Rücken, die Schultern und die Gürtellinie kamen vor allem bei der Begleit- und postoperativen Pankreatitis vor; insgesamt aber nicht mehr als bei 22 %. Abwehrspannung fanden wir erwartungsgemäß am häufigsten bei der Pankreasnekrose (54 %), dann bei der akuten Pankreatitis (42 %) und bei der Begleitpankreatitis (28 %).
25 % der Patienten mit Begleitpankreatitis hatten Erbrechen, bei der akuten Pankreatitis 33 % und bei der Pankreasnekrose 63 %.

Eine Peritonitis bzw. Ausbildung eines Abscesses oder einer Phlegmone trat außer bei der akuten Pankreasnekrose (45 %) selten auf.

2.36 Prozentuale Verteilung normaler, mäßig und stark erhöhter Temperatur- und Urinamylasewerte bei Pankreatitis:

Amylaseerhöhungen im Urin traten bei der Pankreatitis häufig auf. Die Urinamylase wurde in der Medizinischen Klinik nach der Methode von SOMOGYI, in der Chirurgischen Klinik nach WOHLGEMUTH bestimmt. Bei der Begleitpankreatitis und der postoperativen Pankreatitis hatten wir selten normale Werte. Bei der chronisch-rezidivierenden Pankreatitis[+)] konnten wir bei einem Viertel der aus der Chirurgischen Klinik stammenden Patienten mäßig erhöhte, bei Dreiviertel völlig normale Amylasewerte feststellen. In 73,3 % wiesen die Patienten der Medizinischen Klinik mäßig erhöhte und zu je 13,4 % normale oder

stark erhöhte Amylasewerte auf. Entweder normal oder stark erhöht waren die Werte bei der Pankreascyste. Bei der Pankreasnekrose fanden sich bei Dreiviertel mäßig und stark erhöhte Amylasewerte.

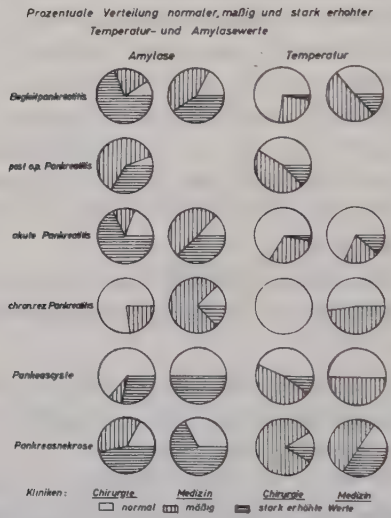

Abb. 10:

Temperaturerhöhungen sind bei der Pankreatitis kein Hauptsymptom. Vor allem sind Temperaturen über 39° C selten. Warum bei der Begleitpankreatitis bei den Patienten der Medizinischen Klinik soviel häufiger subfebrile und stark erhöhte Temperaturen auftraten als in der Chirurgischen Klinik, konnte nicht geklärt werden.

2.37 Häufigkeit normaler und pathologischer Kalziumwerte bei Pankreatitis:

Bei der Pankreascyste und -nekrose konnten wir in über 50 % der Fälle eine Hypokalzaemie nachweisen (das Kalzium wird im Organismus zur Verseifung der durch die Fettgewebsnekrosen frei gewordenen Fettsäuren benötigt). Nach ihrer Häufigkeit geordnet fanden wir erniedrigte Kalziumwerte bei der postoperativen -, der Begleitpankreatitis und der akuten Pankreatitis. Bei der chronisch-rezidivierenden Pankreatitis[+)] war der Kalziumwert immer normal.

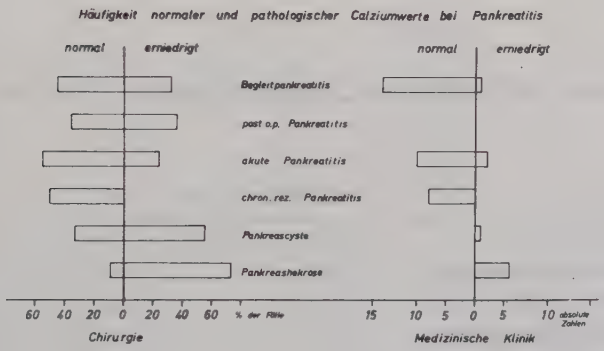

Abb. 11:

2.38 Häufigkeit normaler und pathologischer Kaliumwerte bei Pankreatitis:

Eine Hypokaliaemie fanden wir nach der Häufigkeit ihres Auftretens geordnet: Bei der Pankreasnekrose, der Begleitpankreatitis, der Pankreascyste und der akuten Pankreatitis. Ein Patient mit chronisch-rezidivierender Pankreatitis[+)] hatte einen erniedrigten Kaliumwert.

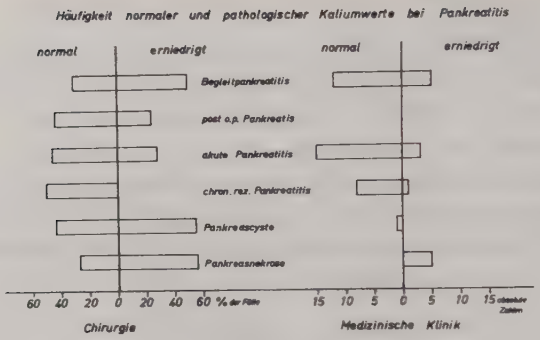

Abb. 12:

2.39 Häufigkeit pathologischer Röntgenbefunde bei Pankreatitis:

Tab. 9:

	Fallzahl	Galle	MDP
Begleitpankreatitis	(154)	67	2
postoperative Pankreatitis	(25)	-	2
akute Pankreatitis	(68)	6	4
chronisch-rezidivierende P.	(19)	2	1
Pankreascyste	(11)	1	3
Pankreasnekrose	(17)	-	3
Gesamt	294	76	15

Oben stehende Tabelle gibt die Zahl der positiven Röntgenbefunde bei den verschiedenen Pankreatitisformen an. Erwartungsgemäß war der Prozentsatz bei der Begleitpankreatitis am höchsten (Gallenbefund). Insgesamt erhielten wir bei einem Drittel der Pankreatitispatienten krankhafte Röntgenbefunde (Cholecystogramm, Cholangiogramm, MDP).

2.40 Letalität der Pankreatitis mit und ohne Trasylol:

Insgesamt ergibt sich bei 219 mit Trasylol behandelten Patienten eine Letalität von 10,5 % gegenüber einer Letalität von 9,5 % bei 75 ohne Trasylol behandelten Patienten. In den einzelnen Gruppen liegt die Letalität der mit Trasylol behandelten Fälle ebenfalls höher. Bei der Pankreasnekrose - ohne Trasylol behandelt - waren jedoch mehr Todesfälle zu verzeichnen. Von 6 Patienten starben alle 6, während von 11 Patienten, die Trasylol erhielten, 3 überlebten. Es besteht kein signifikanter Unterschied.

Tab. 10: Letalität der Pankreatitis mit und ohne Trasylol.

	Chirurgische Klinik 1960 - 1967 mit Trasylol			Medizinische Klinik 1963 - 1967 ohne Trasylol		
	Fälle	Letalität absolute Zahl	%	Fälle	Letalität absolute Zahl	%
Begleitpankreatitis	125	6	4,8	29	-	-
postoperative P.	25	2	8,0	-	-	-
akute Pankreatitis	45	3	6,6	23	1	4,3
chron.-rezidiv. P.	4	-	-	15	-	-
Pankreascyste	9	4	44,4	2	-	-
Pankreasnekrose	11	8	72,7	6	6	100
Gesamt	219	23	10,5	75	7	9,5

2.41 Leukozytenverlauf bei der mit und ohne Trasylol
a) behandelten Begleitpankreatitis:

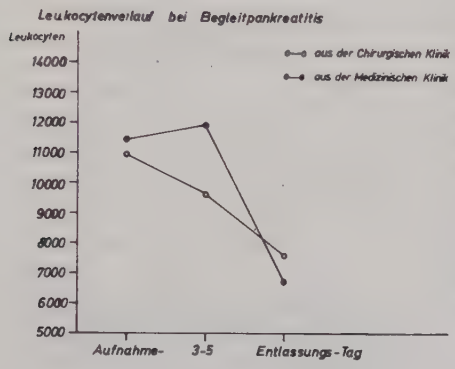

Abb. 13:

Dargestellt sind die Mittelwerte der Leukozyten (die Standardabweichungen der Mittelwerte konnten - da zu klein - in diesen Maßstab nicht mit eingezeichnet werden), am Aufnahmetag, am 3. bis 5. und am Entlassungstag. Bei einer Behandlung mit Trasylol (Chirurgische Klinik) fielen die Leukozytenwerte fast gradlinig ab, während sie ohne Trasylol (Medizinische Klinik) am 3. bis 5. Tag einen geringgradigen Anstieg aufzuweisen hatten, der jedoch am Entlassungstag unter den Wert der ersten Kurve abgesunken war. Der Leukozytenabfall ab 3. bis 5. Tag hatte sich im t-Test als signifikant erwiesen.

b) Verlauf der Leukozytenwerte bei akuter Pankreatitis:

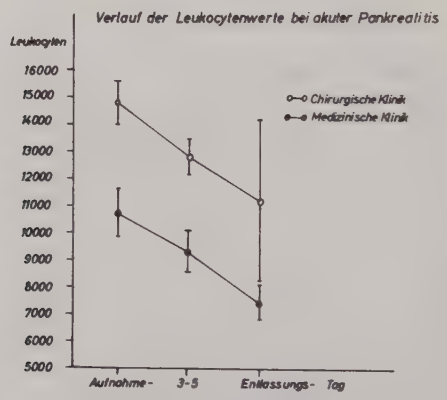

Abb. 14:

Dargestellt sind die Mittelwerte der Leukozyten am Aufnahme-, am 3. bis 5. und am Entlassungstag und ihre Standardabweichungen.

Die Leukozytenwerte aus der Chirurgischen Klinik lagen bedeutend höher. (Es läßt den Schluß zu, daß die in der Chirurgie zur Aufnahme gelangten Patienten im Mittel schwerer erkrankt waren). Beide Kurven verliefen fast parallel. Der Abfall der Leukozyten unter Trasylol (Chirurgische Klinik) war geringgradig steiler (3. bis 5. Tag). Im t-Test ergab sich kein signifikanter Unterschied.

c) Verlauf der Leukozytenwerte bei Pankreascyste und Pankreasnekrose:

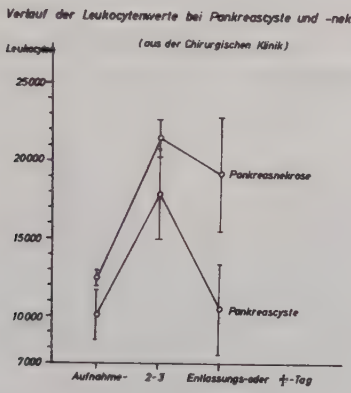

Abb. 15:

Dargestellt wurden die Mittelwerte der Leukozyten und ihre Standardabweichungen bei der Pankreasnekrose und -cyste.

Bei beiden Kurven konnten wir schon am Aufnahmetag Leukozytenwerte über 10 000 feststellen. Diese stiegen in den ersten 3 Tagen bei der Pankreascyste bis 18 000, bei der Pankreasnekrose auf über 20 000 an. Am Entlassungstag waren die Leukozyten bei der Pankreascyste auf den Ausgangswert gefallen; 8 von 11 Patienten mit Pankreasnekrose verstarben mit hohen Leukozytenwerten.

2.42 a) Verlauf der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit bei Begleitpankreatitis:

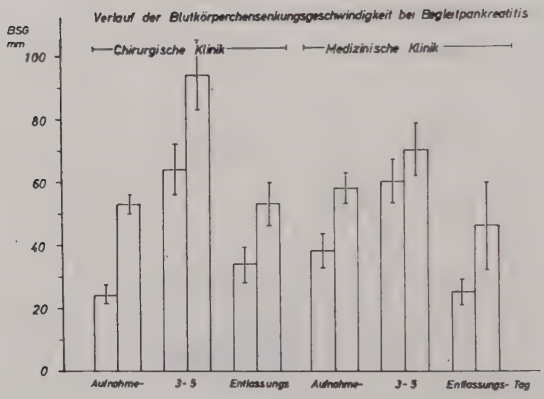

Abb. 16:

Dargestellt sind die Mittelwerte der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und deren Standardabweichungen bei Begleitpankreatitis. Der Ausgangswert bei den Patienten der Chirurgischen Klinik lag niedriger als bei denen aus der Medizinischen Klinik. Am 3. bis 5. Tag stieg der zweite Meßwert (nach einer Stunde) auf höhere Werte an und blieb auch am Entlassungstag etwas erhöht.

b) Verlauf der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit bei akuter Pankreatitis und chronisch-rezidivierender Pankreatitis[+)]:

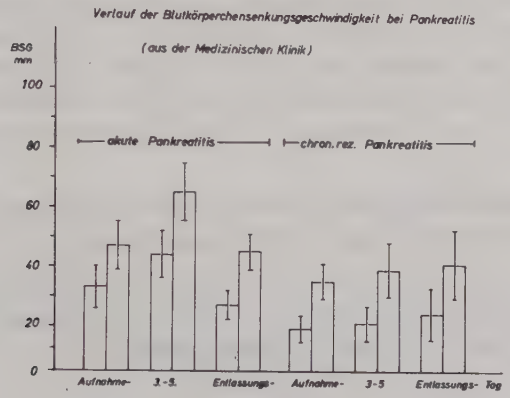

Abb. 17:

Dargestellt sind die Mittelwerte der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und deren Standardabweichungen bei der akuten und chronisch-rezidivierenden Pankreatitis[+)]. Bei der akuten Pankreatitis sahen wir am 3. bis 5. Tag einen Anstieg auf mäßig erhöhte Werte, am Entlassungstag einen Abfall unter die Ausgangswerte. Bei der chronisch-rezidivierenden Pankreatitis[+)] stiegen die Werte fast gradlinig an.

2.43 Therapie der einzelnen Pankreatitisformen in der Medizinischen und Chirurgischen Klinik:

Aus Tab. 11 geht hervor, daß eine Schocktherapie (Laevulose, Glukose, Plasmaexpander, Elektrolyte) in der Chirurgischen Klinik in weit höherem Prozentsatz durchgeführt wurde als in der Medizinischen Klinik. Dieses läßt vermuten, daß eine solche Therapie dort nicht so oft erforderlich war, die Pankreatitis in der Chirurgischen Klinik also im Mittel schwerer verlief als in der Medizinischen Klinik.

Antibiotika wurden etwa gleich häufig verabreicht, während Atropin hauptsächlich in der Medizinischen Klinik angewandt wurde.

Mit Trasylol wurden alle Patienten der Chirurgie, ohne Trasylol alle der Medizinischen Klinik behandelt.

Tab. 11: Therapie der einzelnen Pankreatitisformen.

	Begleitpankr.			postop. P.			P. acuta			P. chron.		-cyste			-nekrose		
	CH		Med.	CH			CH		Med.	CH	Med.	CH		Med.	CH		Med.
	125	%	29	25	%		45	%	23	4	15	9	%	2	11	%	6
Glucose Laevulose	124	99,2	10	25	100		44	97,7	7	4	2	9	100	-	11	100	4
Blut	24	19,2	1	12	48		4	8,8	-	1	-	4	44,4	-	11	100	1
Plasma	47	37,6	8	19	76		16	35,5	1	1	1	6	66,6	-	11	100	3
Elektrolyte	98	78,4	9	21	84		35	77,7	5	4	1	5	55,5	-	9	81,8	4
Antibiot.	95	76	25	19	76		36	80,0	12	2	7	8	88,8	-	11	100	5
Steroide	4	3,2	-	2	8		6	13,3	1	-	2	1	11,1	1	3	27,2	-
Atropin	38	30,4	16	3	12		23	51,1	13	-	4	2	22,2	1	7	63,6	1
Trasylol	125	100	-	25	100		45	100	-	4	-	9	100	-	11	100	

3. SCHLUSS:

3.1 Diskussion:

Die unterschiedlichen Ansichten über die Wirksamkeit einer Trasylolmedikation bei Pankreatitis veranlaßten unsere Untersuchungen. Da ab 1963 in der Medizinischen Klinik Marburg/L. bei Pankreatitis kein Trasylol verabreicht wurde, in der Chirurgischen Klinik jedoch jedesmal mit Trasylol behandelt wurde, lag es nahe, diese beiden unterschiedlich behandelten Gruppen einander als Vergleichskollektive gegenüberzustellen.

Beim Vergleich der Letalität mit und ohne Trasylol behandelter Pankreatitisfälle konnten wir keinen signifikanten Unterschied feststellen (Letalität mit Trasylol 10,5 %, ohne Trasylol 9,5 %). In unserer Statistik fanden wir die Letalität der mit Trasylol behandelten Fälle sogar um 1 % höher (nicht signifikant). Ähnliche Letalitätsquoten wie wir sahen BUMM und DRESSLER (17) (ohne Trasylol 10 %, mit Trasylol 9,0 %). Bei ihnen lag die Letalität um 0,9 % niedriger als bei unseren Ergebnissen. SARLES (66) berichtete, daß die Letalität bei mit Trasylol behandelter Pankreatitis nur um 1 % niedriger als bei der nicht behandelten Kontrollgruppe sei (mit Trasylol 29 %, ohne Trasylol 28 %). Bei MAURER (53), der die primäre Letalität (Letalität innerhalb der ersten 10 Tage) prüfte, lag sie bedeutend niedriger (3,2 % ohne Trasylol, 3,9 % mit Trasylol). Jedoch fand MAURER (53) die Letalität der mit Trasylol behandelten Fälle - wie wir - höher als die unbehandelte Gruppe. Auch bei SKYRING (77) lag die Letalität der mit Trasylol behandelten Fälle höher als bei dem unbehandelten Vergleichskollektiv und zwar um 10 % (ohne Trasylol 23 %. mit Trasylol 33 %). Ebenso sahen HANSEN und DRUBE (39) die Letalität bei Trasyloltherapie erhöht (ohne Trasylol 6,8 %, mit Trasylol 11,6 %). Die bei MAURER (53), SKYRING (77), HANSEN

und DRUBE (39) angegebene höhere Letalität bei Trasylol-applikation bei akuter Pankreatitis war jedoch nicht auf eine schädigende Wirkung des Medikamentes zurückzuführen. Vielmehr veranschaulichte dieses Ergebnis, wie schwierig es war, unter klinischen Bedingungen zwei miteinander vergleichbare Kollektive zu erhalten. Der zu Beginn klinisch niemals eindeutig festlegbare Schweregrad der Erkrankung war die Hauptursache. Auch bei unseren Ergebnissen mußten wir annehmen, daß Patienten mit z. B. peritonitischen Symptomen, bei denen also schon primär eine schwere Form der Pankreatitis vorlag, in die Chirurgische Klinik eingewiesen wurden (Differentialdiagnose: Magenperforation, Cholecystitis, Appendicitis). Auffällig beim Vergleich der Letalität mit und ohne Trasylol behandelter Pankreatitisfälle war, daß bei der akuten Pankreasnekrose alle ohne Trasylol behandelten Fälle verstarben. Mit Trasylol überlebten 3. Eine ausreichende Schocktherapie war in allen Fällen gewährleistet. Wegen der kleinen Fallzahl ist es hierbei unmöglich, statistische Aussagen zu machen.

KERSTAN (49), GODT (32), LUND (51) und BUMM (16) gaben bei Trasyloltherapie eine Senkung der Letalität an; bei LUND eine Letalitätssenkung von 42 auf 8 %! Diese Statistiken stammten hauptsächlich aus früheren Jahren; die Fallzahl war relativ klein. Da nach Einführen der Trasylolmedikation kaum ein Patient ohne Trasylol behandelt wurde, wurden als unbehandelte Kontrollgruppe Pankreatitisfälle vorangehender Jahre herangezogen. Die damals noch ungenügende Schocktherapie ging in diese Statistiken mit ein.

Tierexperimentelle Untersuchungen zeigten ähnlich widersprechende Ergebnisse wie die klinischen Beobachtungen. BECK u. Mit. (9), CREUTZFELDT u. Mit. (20), SCHUTT u. Mit. (74) konnten keine signifikante therapeutische Wirkung des Trasylols feststellen. Dem gegenüber stehen Ergebnisse von

SCHEGA (68), FORELL (29), SMITH u. Mit. (79), NABSETH (57), McHARDY (40), ARTZ u. Mit. (6), GRÖZINGER u. Mit. (36), HEINKEL (42) und KELLY (48). Hierbei sei sowohl die Dosishöhe (36) als auch der Zeitpunkt einer Trasylolmedikation (36, 52) für die therapeutische Wirksamkeit von Bedeutung. Die prophylaktische Gabe von Trasylol erhöhe die Überlebensrate nach experimentell erzeugter Pankreatitis (6, 36, 40, 48).

Um Aussagen über den Krankheitsverlauf bei mit und ohne Trasylol behandelter Pankreatitis machen zu können, prüften wir Leukozyten und BSG.

Beim Verlauf der Leukozytenwerte (bestimmt am Aufnahme-, 3. bis 5. und Entlassungstag) bei mit und ohne Trasylol behandelten Pankreatitiskranken stellten wir Folgendes fest: Bei der mit Trasylol behandelten Begleitpankreatitis war der Leukozytenabfall in den ersten 3 - 5 Tagen signifikant steiler. Ohne Trasylol stiegen die Leukozytenwerte sogar noch um ein Geringes. Dieses Ergebnis könnte man dahingehend deuten, daß Trasylol die unspezifischen Entzündungserscheinungen schneller zum Abklingen bringe. Bei den anderen Pankreatitisformen, postoperativer Pankreatitis, akuter, chronisch-rezidivierender Pankreatitis[+)], Pankreascyste und -nekrose, konnten wir darüber keine Aussagen machen. Z. T. war die Fallzahl zu klein, z. T. fehlte - wie z. B. bei der postoperativen Pankreatitis - das Vergleichskollektiv.

Bei der Begleitpankreatitis lag der Ausgangswert der BSG bei den Patienten der Chirurgischen Klinik niedriger als bei denen der Medizinischen Klinik. Am 3. bis 5. Tag stieg der 2. Meßwert (nach 1 Stunde) auf höhere Werte an und blieb auch am Entlassungstag erhöht. Bei den ohne Trasylol behandelten Patienten mit akuter Pankreatitis sahen wir am 3. bis 5. Tag einen Anstieg der BSG auf mäßig erhöhte Werte.

Am Entlassungstag lagen die Werte unter dem Ausgangswert. Bei der chronisch-rezidivierenden Pankreatitis+) (Medizinische Klinik) stiegen die Meßwerte der BSG fast gradlinig an.

Leukozytenwerte und Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit sind sehr unterschiedliche Daten. Es scheint problematisch, sie als Kriterien zur Beurteilung einer Trasylolwirkung bei Pankreatitis heranzuziehen. Folgendes ist jedoch zu bedenken:

1. Häufig verläuft die Pankreatitis ohne Temperaturerhöhung, so daß die Temperaturkurve nicht zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes herangezogen werden kann.
2. Diastaseerhöhungen in Urin und Serum sind 1. für Pankreatitis nicht spezifisch (12), es gibt Pankreatitiden ohne jede Amylaseerhöhung; 2. ist die Amylaseerhöhung im Urin außerdem sehr flüchtig und wird häufig, also bei verspäteter Diagnosestellung, nicht mehr erfaßt. Die Ausscheidung der Urindiastase ist schließlich von der Diurese abhängig und kann quantitativ nur exakt aus dem 24-Stunden-Urin bestimmt werden. Diese Messung hat sich leider noch nicht routinemäßig durchgesetzt. HANSEN und DRUBE (39) und MAURER (53) beschrieben in ihren Arbeiten, daß die Diastaseausscheidung im Urin durch Trasylol völlig unbeeinflußt bliebe und deshalb nicht als Indikator einer Heilwirkung herangezogen werden könne. Dieses schien uns der Hauptgrund, auf die Auswertung des Verlaufes der Urinamylasewerte zu verzichten und die Urinamylase lediglich als Symptom (normal, mäßig, stark erhöht) zu betrachten. Schließlich versuchten wir durch Auswertung der Häufigkeit der verschiedenen Symptome, statistische Erfassung des Altersgipfels, der Geschlechtsverteilung das Krankheitsbild der Pankreatitis näher zu umschreiben. Ein deutlicher Altersgipfel bei Pankreatitis war zwischen dem 51. und 70. Lebensjahr zu verzeichnen. Dieser Befund deckte sich mit den meisten Literaturangaben (14, 39). Bei der Begleitpankreatitis konnte man eine Streuung in jüngere Altersstufen feststellen. Dieses

Ergebnis konnte ausreichend erklärt werden, wenn man das Überwiegen der weiblichen Patienten und den Zusammenhang zwischen Gallenblasenerkrankung und Schwangerschaft berücksichtigte.

Bei unseren Auswertungen fanden wir, daß 69 % Frauen gegenüber nur 31 % Männer an Pankreatitis erkrankten. HAIM (38) gab in seiner Statistik ein ähnliches Verhältnis zwischen Männern und Frauen an. HANSEN u. Mit. (39) fanden das Verhältnis männlich : weiblich wie 1 : 3. Nur bei der akuten Pankreatitis und der Pankreascyste beobachteten wir ein Überwiegen der Männer. Ob das auf erhöhten Alkoholgenuß zurückzuführen war, mußte offen bleiben, da die anamnestischen Daten lückenhaft waren.

Bei der Auswertung der Hauptsymptome der Pankreatitis ergab sich Folgendes: Hauptsymptom war der Schmerz. Bei der Begleitpankreatitis lokalisierte er sich rechts in den Oberbauch. Bei der akuten Pankreatitis wurde er teils rechts, teils links verspürt. Der "typische Linksschmerz" (63) war also relativ selten. Ebenso waren die lehrbuchmäßig beschriebenen Schmerzausstrahlungen in den Rücken, die Schulter und die Gürtelgegend selten.

Ziemlich konstant fanden wir eine Urinamylaseerhöhung. Die Begleitpankreatitis, postoperative Pankreatitis und die akute Pankreatitis hatten in hohem Prozentsatz starke, weniger häufig mäßig erhöhte und im geringen Prozentsatz normale Amylasewerte. Bei der chronisch-rezidivierenden Pankreatitis[+)] waren erwartungsgemäß entweder normale oder nur mäßig erhöhte Amylasewerte vorhanden. Je nachdem, ob bei der Pankreascyste die akuten Erscheinungen noch vorhanden oder schon abgeklungen waren, fanden wir entweder normale oder stark erhöhte Urinamylasewerte. Bei der Pankreasnekrose waren in der Mehrzahl der Fälle die Amylasewerte stark erhöht; weniger häufig mäßig erhöht oder normal. Es muß daran erinnert werden, daß es akute Pankreasnekrosen gibt, die ohne jede

klinisch erfaßte Amylaseerhöhung verlaufen. In unserem Krankengut sahen wir 3 solcher Fälle. Erst die Obduktion zeigte die völlige Zerstörung der Bauchspeicheldrüse.

Temperaturerhöhung war kein besonders häufiges Symptom. Selten war sie auch über 39° C erhöht. Bei der Begleitpankreatitis waren die Temperaturen meist normal. Bei der postoperativen Pankreatitis, bei der Pankreascyste und -nekrose hatten wir in höherem Prozentsatz erhöhte als normale Temperaturen.

In 33,8 % der Fälle der Chirurgischen Klinik und in 10,8 % der Fälle der Medizinischen Klinik sahen wir eine Hypokalzaemie. Erwartungsgemäß war der Prozentsatz der Patienten mit Hypokalzaemie bei der Pankreasnekrose und -cyste am häufigsten, denn das Kalzium wurde im Organismus zur Verseifung der durch die Fettgewebsnekrosen frei gewordenen Fettsäuren benötigt.

Hypokaliaemien traten im Gefolge des Schocks bzw. der nachfolgenden Elektrolytstörung auf. Am häufigsten sahen wir erniedrigte Kaliumwerte bei der Pankreasnekrose, dann bei schwer verlaufenden Begleitpankreatitiden, bei der Pankreascyste, der akuten und postoperativen Pankreatitis.

Ebenfalls sollte man die funktionelle Nierenstörung (Kreatinin über 1,4 mg%) als Folge der schockbedingten Minderdurchblutung ansehen. Warum der Prozentsatz der Patienten mit erhöhten Kreatininwerten in der Medizinischen Klinik so viel höher lag als in der Chirurgischen Klinik, konnten wir nicht erklären.
Eine Entgleisung des Kohlenhydrathaushaltes beobachteten wir in 13,4 %.
Die Symptomatik der Pankreatitis war nach unseren Ergebnissen noch uncharakteristischer als allgemein angenommen wurde. Nur durch das gleichzeitige Vorhandensein von anamnestischen Angaben, mehreren klinischen Symptomen und Laborbefunden ließ sich die Diagnose stellen.

Aus unseren Untersuchungen ergaben sich grundlegende Zweifel, ob die Therapie mit dem "Fermentinhibitor" Trasylol einen günstigen Einfluß auf den Krankheitsverlauf der Pankreatitis ausübte. Die Letalität der mit Trasylol behandelten Pankreatitisfälle lag geringgradig über den ohne Trasylol behandelten Fällen. Zwar fanden wir einen signifikant steileren Abfall der Leukozytenwerte bei der Begleitpankreatitis, doch schienen uns Leukozytenwerte zu unspezifisch, um auf eine Trasylolwirkung zu schließen.

3.2 Zusammenfassung:

Die exokrine Pankreasfunktion wurde kurz erläutert. Anschließend wurde eine Übersicht über die heute übliche Nomenklatur der Pankreatitis und die ätiologischen Faktoren bei der Entstehung der Pankreatitis gegeben. Eine Beschreibung des Krankheitsbildes und der heute üblichen Labormethoden bei der Diagnosestellung "Pankreatitis" folgte. Die Biochemie des Trasylols und die Vorstellungen über seinen Angriffspunkt bei der Pankreatitis wurden eingehend beschrieben. Die klinische Wirkung bei der menschlichen Pankreatitis und im Tierexperiment wurden diskutiert. Im Abschnitt "Therapie" wurde insbesondere auf die Anwendung von Fermentinhibitoren hingewiesen.

Im Hauptteil erschienen die ausgewerteten Daten in Tabellenform bzw. in graphischen Darstellungen. Altersverteilung, Geschlechtsverteilung, durchschnittliche Krankheitsdauer, Vorkrankheiten, die Hauptsymptome und ihre Häufigkeit und die angewandte Behandlung wurden tabellarisch dargestellt oder durch Zeichnungen veranschaulicht.
Verglichen wurden 219 Pankreatitisfälle der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg im Zeitraum von 1960 bis 1967, die alle mit Trasylol behandelt wurden, mit 75 Fällen der Medizinischen Universitätsklinik Marburg im Zeitraum von 1963 bis 1967 ohne Trasylolmedikation.

Beim Vergleich der Letalität dieser beiden unterschiedlichen Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die Letalität der mit Trasylol behandelten Fälle betrug 10,5 % gegenüber einer Letalität von 9,5 % ohne Trasylol.

Beim Vergleich des Verlaufes der Leukozyten bzw. der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit mit und ohne Trasylol behandelter Fälle erhielten wir widersprüchliche Ergebnisse. Nur bei der Begleitpankreatitis zeigte sich in den ersten 3 - 5 Tagen bei Trasylolmedikation ein signifikant steilerer Leukozytenabfall.

In der Diskussion wurden Zweifel an der Wirksamkeit einer Trasylolmedikation bei Pankreatitis geäußert.

3.3 LITERATUR:

1) AANESEN, H. K.:
Akute Pankreatitis und ihre Behandlung mit einem Trypsininaktivator.
Tidskr. norske Laegeforc. 20, 1534 (1963).

2) ANDERER, F. A.:
Zur Identität des Kallikrein-Inaktivators aus Rinderlunge und Rinderparotis.
Z. Naturforsch. 206, 499 (1963).

3) ASANG, E.:
Wandlungen in der Therapie entzündlicher Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse.
Langenb. Arch. klin. Chir. 294, 305 (1960).

4) ASANG, E.:
Wandlungen in der Therapie entzündlicher Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse.
Langenb. Arch. klin. Chir. 293, 645 (1960).

5) ASANG, E.:
Wandlungen in der Therapie entzündlicher Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse.
Langenb. Arch. klin. Chir. 294, 83 (1960).

6) ARTZ, C. P., P. NEMIR, J. HOFERICHTER und D. L. DRABKIN:
The protective effect of proteinase-inhibitor in acute necrotizing pancreatitis.
Ann. Surg. 158, 655 (1963).

7) BACHRACH, W.:
A double-blind study of Trasylol in the treatment of pancreatitis.
Ann. of the New York Academy of Science Meeting 12/13.9.1966 (im Druck).

8) BECK, I. T., R. D. McKENNA, B. ZYLBESSZAC, J. SOLYMÁR und S. EISENSTEIN:
The effect of a trypsin-inhibitor, Trasylol, on the course of bile and trypsin-induced pancreatitis in dogs.
Gastroenterology 48, 478 (1965).

9) BECK, I. T., E. J. PRINTER, J. SOLYMÁR, R. D. McKENNA und A. C. RITCHIE:
The role of pancreatic enzymes in the pathogenesis of acute pancreatitis.
Gastroenterologie 43, 60 (1962).

10) BECKER, V.:
Die tryptische Pankreatitis.
Fortschritte d. Med. 80, 101 (1962).

11) BECKER, V.:
Die akute und chronische Pankreatitis.
Dtsch. med. J. 14, 555 (1963).

12) BERCHTHOLD, R.:
Über die chirurgischen Indikationen bei akuter und chronischer Pankreatitis.
Schweiz. med. Wschr. 92, 1655 (1962).

13) BERGENTZ, S. E. und Y. EDLUND:
Effect of a trypsin-inhibitor (Trasylol) in experimental pancreatitis.
Acta Chirurg. Scand. 127 (1964).

14) BOCKUS, H. L.:
Gastroenterology III
W. B. Saunders Company.

15) BODE, E. F.:
Die akute Pankreatitis vor und nach Eingriffen an den Gallenwegen.
Chirurg 34, 207 (1963).

16) BUMM, H. W.:
Pathogenese, Diagnostik, Klinik und Therapie der Erkrankungen des exokrinen Pankreas.
Hrsg. v. K. Heikel und H. Schön.
Schattauer-Verlag Stuttgart, 1964.

17) BUMM, H. W. und S. DRESSLER:
Akute Pankreatitis.
Chirurg 36, 63 (1965).

18) BUMM, H. W. und W. WELTE:
Akute autodigestiv-tryptische Pankreatitis.
Chirurg 32, 108 (1961).

19) CREUTZFELDT, W., H. D. SÖLING und H. KETTERER:
Intrapankreatische Aktivierung von proteolytischen Fermenten und Trasylolwirkung bei der experimentellen Pankreatitis der Ratte.
Klin. Wschr. 41, 1002 (1963).

20) CREUTZFELDT, W., H. SCHMIDT und J. HORBACH:
Trasylolwirkung bei der experimentellen Pankreatitis der Ratte.
Klin. Wschr. 43, 15 (1965).

21) DEMEL, R.:
Umstrittene Fragen bei akuter Pankreasnekrose.
Wiener klin. Wschr. 1273, 1309 (1936 II).

22) DOERR, W.:
Pankreatitis, Pathogenese, Formen, Häufigkeit.
Langenb. Arch. klin. Chir. 292, 55 (1959).

23) DOERR, W.:
Pankreatitis, Pathogenese, Formen, Häufigkeit.
Arch. klin. Chir. 292, 552 (1959).

24) DOERR, W.:
Pathogenese der akuten und chronischen Pankreatitis.
Verhandl. d. Ges. f. inn. Medizin 718 (1964).

25) DOBOVICNIK, W. und M. M. FORELL:
Über die Bildung von Kallikrein im Pankreas.
Z. klin. Med. 165, 381 (1960).

26) ELLIOTT, D. W., R. D. WILLIAMS und R. M. ZOLLINGER:
Alterations in the pancreatic resistance to bile in the pathogenesis of acute pancreatitis.
Ann. Surg. 146, 669 (1957).

27) FORELL, M. M.:
Zur Therapie der akuten Pankreatitis.
Arch. klin. Chir. 292, 610 (1959).

28) FORELL, M. M.:
Die Diagnose einer Pankreaserkrankung.
Münch. med. Wschr. 102, 2490 (1960).

29) FORELL, M. M.:
Aktivierung und Inaktivierung proteolytischer Fermente des Pankreas und ihre klinische Bedeutung.
Dtsch. med. Wschr. 86, 981 (1961).

30) FORELL, M. M. und W. DOBOVICNIK:
Über die Möglichkeiten und Grenzen der Erkennung akuter und chronischer Pankreaserkrankungen aufgrund von Diastase-, Lipase- und Trypsinbestimmungen.
Klin. Wschr. 37, 1018 (1959).

31) GEIGY, Documenta:
Wissenschaftliche Tabellen.
Hersg.: I. R. Geigy, A. G. Red. Konrad Dim.
Basel (1960).

32) GODT, E.:
Die akute Pankreaserkrankung und ihre kausale Behandlung.
Bruns' Beitr. klin. Chir. 205, 105 (1962).

33) GOEBELL, H., Ch. BODE und G. LEMBERG:
Verlaufsbeobachtungen von Amylase und Lipase im Serum und Amylase im Urin bei akuter Pankreatitis (unveröffentlicht).

34) GRIESSMANN, H.:
Pankreasfermentschädigungen am extrahepatischen Gallensystem und der Leber.
Chirurg 256, 128 (1943).

35) GRÖZINGER, K.-H.:
Die Inhibitortherapie der Pankreatitis.
Symposien in Bad Godesberg 8.3.67 und München 30.6.67; F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart, New York.

36) GRÖZINGER, K.-H. und C. P. ARTZ:
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Beeinflussung der Pankreatitis mit dem Fermentinhibitor Trasylol.
Langenb. Arch. klin. Chir. 305, 150 (1964).

37) GÜLZOW, M.:
Pankreasbehandlung gestern und heute.
Therap. Berichte 1, 24 (1961).

38) HAIM, E.:
Die akute Pankreatitis.
Med. Klin. 46, 1813 (1964).

39) HANSEN, H. Th., H. Ch. DRUBE, W. BRÜNNING und D. BORN:
Behandlung der akuten Pankreatitis mit und ohne Proteinaseinhibitor.
Med. Klinik 32, 1254 (1966).

40) McHARDY, G., C. C. CRAIGHEAD, L. BALART, H. CRADIC und C. LaGRANGE:
Pancreatitis; intrapancreatic proteolytic trypsin activity.
J. Amer. Med. Ass. 183, 527 (1963).

41) HAVERBACK, B. J., B. DYCE, H. E. EDMONSON und J. AMER:
Trypsin, trypsinogen and trypsin-inhibitor in human pancreatic juice.
Amer. J. Med. 29, 424 (1960).

42) HEINKEL, K.:
Klinik und Therapie der akuten Pankreatitis.
Ärztl. Prax. 16, 1195 (1964).

43) HEINKEL, K. und D. G. CARVALHO:
Die Wirksamkeit therapeutischer Maßnahmen
bei der akuten Pankreatitis.
Z. ges. exp. Med. 131, 155 (1959).

44) HEINSEN, H. A.:
Zur Klinik der chronisch-rezidivierenden
Pankreatitis.
Med. Welt 901 (1960).

45) HERMANN, R. E. und J. H. DAVIS:
The role of incomplete pancreatic-duct-obstruction
in the etiologie of pancreatitis.
Surgery 48, 318 (1960).

46) INNERFIELD, I., A. ANQUIST und I. W. BENJAMIN:
Antithrombintiter in acute pancreatitis.
Amer. J. Med. 12, 24 (1952).

47) KALLER, H.:
Pharmakologie des Trasylols.
Institut für Pharmakologie der Farbwerke
Bayer A. G. Wuppertal-Elberfeld.

48) KELLY, T. R., E. P. BRATCHER und W. H. FALOR:
Trypsin-inhibitor in acute haemorrhagic
pancreatitis in dogs.
Arch. Surg. 89, 317 (1964).

49) KERSTAN, I.:
Behandlung der akuten Pankreopathie in der
Chirurgischen Universitätsklinik Gießen.
Diss. Univ. Gießen (1960).

50) KYRLE, P.:
Die akute Pankreatitis; Diagnose und Therapie.
Wiener klin. Wschr. 72, 10 (1960).

51) LUND, F.:
Pathogenese, Diagnostik, Klinik und Therapie
der Erkrankung des exokrinen Pankreas.
Hrsg. v. Heikel, K. und H. Schön,
Schattauer-Verlag, Stuttgart (1964).

52) MAURER, W.:
Die Wirkung eines Fermentinhibitors auf glatt-
muskuläre Organe.
Arzneimittelforsch. 12, 32 (1962).

53) MAURER, W.:
Über die Wirksamkeit des Fermentinhibitors Trasylol in Therapie und Prophylaxe der akuten Pankreatitis.
Schweiz. med. Wschr. 94, 1743 (1964).

54) MAURER, G. und E. ASANG:
Gallensteine und Bauchspeicheldrüse.
Med. Klin. 55, 630 (1960).

55) MAURER, G. und E. ASANG:
Die heutige Behandlung der akuten Pankreasnekrose.
Chir. Praxis, Heft 2 (1961) Marseille-Verlag, München.

56) MÜLLER, J.:
Vergleichende Untersuchungen über den Wert der Diastase- und Antithrombin III-Bestimmung für die Diagnostik und Verlaufskontrollen der Pankreatitis.
Diss. Univers. Marburg 1967.

57) NABSETH, D. C., K. APOSTOLOU, B. P. KEKIC u.a.:
Trasylol (Bayer 128) in acute experimental pancreatitis.
Fed. Proc. 22, 605 (1963).

58) NEMIR, F., J. HOFERICHTER und D. L. DRABBIN:
The protective effect of the proteinase-inhibitor in acute necrotizing pancreatitis.
Ann. Surg. 158, 655 (1963).

59) NODINE, J.:
Proteinase-inhibitor in human pancreatitis.
Ann. of the New York Academie of Science Meeting 12./13.9.1966 (im Druck).

60) NORDMANN, O.:
Neuere Anschauungen über die akute Pankreasnekrose und ihre Behandlung.
Arch. klin. Chir. 193, 370 (1938).

61) PAXTON, I. R. und I. H. PAYNE:
Acute pancreatitis;
Surg. Gynec. Obstet. 86, 69 (1948).

62) PERSKY, L., F. B. SCHWEINBERG, St. JACOB und J. FINE:
Aureomycin in experimental acute pancreatitis of dogs.
Surgery 30, 652 (1951).

63) PICKERT, H. und H. HENNING:
Prinzipien der Pankreasdiagnostik.
Ärztl. Mitt. 34, 60, 1744.

64) POKA, L. und L. SZABO:
Beitrag zum Klinikum der Pankreatitis.
Zbl. Chir. 85, 1495 (1960).

65) REIN, H. und H. SCHNEIDER:
Physiologie des Menschen.
Springer-Verlag 1960.

66) SARLES, H.:
Pathogenese, Diagnostik, Klinik und Therapie der Erkrankungen des exokrinen Pankreas.
Hrsg.: K. Heinkel, H. Schön,
Schattauer-Verlag, Stuttgart 1964.

67) SARLES, H. und I. C. SARLES:
Chronische alkoholische Pankreatitis und chronisch calzifizierende Pankreatitis.
Verhandl. d. Dtsch. Ges. f. inn. Med. 773 (1964).

68) SCHEGA, W. und R. SCHULTZE:
Experimentelle Untersuchungen zur Therapie der Pankreascysten.
Chirurg 31, 195 (1960).

69) SCHMIDT, H., W. CREUTZFELDT und E. HABERMANN:
Phosphorlipase A - ein möglicherweise entscheidender Faktor in der Pathogenese der akuten Pankreatitis.
Klin. Wschr. 45, 163 (1967).

70) SCHMIEDEN, V. und W. SEBENING:
Chirurgie des Pankreas.
Arch. klin. Chir. 148, 319 (1927).

71) SCHÖN, H. und N. HENNING:
Untersuchungen zur Pathogenese der sogenannten typischen Pankreatitis.
Klin. Wschr. 41, 201 (1963a).

72) SCHÖN, H., K. HEINKEL und N. HENNING:
Über das Verhalten von Pankreasenzymen bei der experimentellen Pankreatitis der Ratte.
Klin. Wschr. 41, 612 (1963b).

73) SCHUMANN, H. D.:
Bedeutung des weißen Blutbildes für Erkennung und Verlaufsbeurteilung akuter Pankreaserkrankungen.
Langenb. Arch. klin. Chir. 292, 618 (1959).

74) SCHUTT, A. J., K. G. WAKIM, C. G. BARTHOLOMEW, J. C. CAIN und A. H. BAGGENSTOSS:
Acute experimental pancreatitis.
J. Amer. Med. Ass. 191, 905 (1965).

75) SEIFERT, G.:
Zur Pathologie des exo- und endokrinen Pankreas.
In Pankreas-Diabetes, 3. Stoffwechseltagung Bad Mergentheim. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1965.

76) SIELAFF, H. J.:
Möglichkeiten und Grenzen der röntgenologischen Pankreasdiagnostik.
Fortschr. d. Med. 80, 345 (1962).

77) SKYRING, A.:
Treatment of acute pancreatitis with Trasylol.
Brit. Med. J. 65, 5462.

78) SMITH, R. B., R. C. ORAHOOD, S. WANGENSTEEN, G. J. BERKHA und A. ZAMELIS:
Effect of a trypsin-inhibitor on experimentally induced pancreatitis in the dog.
Surgery 54, 922 (1963).

79) TRAUTSCHOLD, I. und G. RÜDEL:
Neuere Ergebnisse auf dem Gebiet der Plasmakinine.
Klin. Wschr. 41, 297 (1963).

80) TRAUTSCHOLD, I., E. WERLE und G. ZICKGRAF-RÜDEL:
Über den Kallikrein-Trypsin-Inhibitor.
Arzneimittelforsch. 16, 1507 (1966).

81) WALZEL, P.:
Zur Diagnose und Therapie der akuten Pankreasnekrose.
Bruns' Beitr. klin. Chir. 147, 3 (1927).

82) WAGNER, F.:
Ja oder nein zur i. v. Trasylolttherapie bei akuter Pankreatitis.
Schweiz. med. Wschr. 97, 23, 10 VI (1967).

83) WERLE, E., K. TAUBER, W. HARTENBACH und H. FORELL:
Zur Frage der Therapie der Pankreatitis.
Münch. med. Wschr. 100, 367 (1960).

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. K. Körner für die freundliche Überlassung des Themas und Herrn Dr. med. H. Goebell für die wertvolle Unterstützung während meiner Arbeit in der Medizinischen Klinik.

L e b e n s l a u f

Am 23. Dezember 1941 wurde ich als Tochter des Senatsrates Dr. jur. Heinz Goepel und seiner Frau Waltraut, geb. Lübbe, in Berlin geboren.

Im März 1944 fiel mein Vater in Rußland. Nach Kriegsende zogen wir von Scharbeutz (Ostsee), wohin wir während des Krieges evakuiert waren, nach Hamburg. Von 1948 bis 1954 besuchte ich dort die sechsjährige Grundschule, ab Ostern 1954 die Heilwig-Schule, ein Neusprachliches Gymnasium, an dem ich 1961 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1961/62 begann ich an der Philipps-Universität in Marburg an der Lahn das Medizinstudium und legte dort am 20.4.1964 die Ärztliche Vorprüfung ab. Das 2. klinische Semester studierte ich an der Leopold Franzen-Universität in Innsbruck. Im 3. klinischen Semester kehrte ich nach Marburg zurück, und am 4.8.1967 bestand ich dort die Ärztliche Prüfung.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

in Innsbruck: Berger, Braunsteiner, Günther, Gögl, Halhuber, Heinz, Huber, Konzett, Lang, Tapfer, Wense, Wunderer.

in Marburg: Amon, Beckmann, Berendes, Behrend, Bommer, Braun-Falco, Brück, Buchholz, Bücher, Dimroth, Dölle, Drawert, Exner, Franke, Gedigk, Hamm, Hardewig, Hensel, Hildebrand, Hohorst, Jakob, Klingenberg, Knauff, Lang, Linneweh, Mahr, Mann, Martini, Marx, du Mesnil de Rochemont, Niessing, Petry, Rodeck, Rohen, Salfeld, Schiff, Schleyer, Schmid, Schwaiger, Seidel, Siegert, Siess, Spiegelberg, Straub, Streicher, Strohmeyer, Vogt, Walcher, Wendt, Würterle.